

Derleme

Aortik Kapak Stenozuna Perkütan Yaklaşım: Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu

Uzm.Dr. Lütfü AŞKIN*, Uzm.Dr. Hüseyin NACAR*

Öz

Biriken klinik deneyimler ve teknolojik gelişmeler, transkateter aort kapak implantasyonunun semptomatik ileri aort stenozu olan veya yüksek cerrahi riskli hastaların tedavisinde iyi bir alternatif olarak ortaya çıkmasını sağlamıştır. Transkateter aort kapak implantasyonunun son on yıl boyunca, cerrahi riski orta düzeyde olan hastalarda cerrahi aort kapak replasmanına geçerli bir alternatif haline gelmiştir ve halen düşük cerrahi riskli hastalarda transkateter aort kapak implantasyonunun etkinliğini değerlendirmek amaçlı birçok çalışma yapılmaktadır. Ayrıca transkateter aort kapak implantasyonunun biküspid aort kapak yapısı olan hastaların yanı sıra aort yetersizliği olan hastalarda da tedavinin etkinliği hakkında umut verici veriler ortaya çıkmaktadır. Bu makalede, gelişen transkateter aort kapak implantasyonu işleminin endikasyonlarını özetleyip, yeni çalışmalar ve kılavuzlar ışığında bu işlemin etkinliğini, kullanım yerlerini, yetersiz kaldığı durumları ve gelecek perspektifleri değerlendirmeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Biküspid aort kapak, İleri aort stenozu, Transkateter aort kapak implantasyonu

Percutaneous Treatment of Aortic Valve Stenosis: Transcatheter Aortic Valve Implantation

Abstract

Accumulating clinical experience and technological advances have provided transcatheter aortic valve implantation (TAVI) a good alternative in the treatment of patients with symptomatic severe aortic stenosis or patients at high surgical risk. Transcatheter aortic valve implantation has emerged as a viable alternative to surgical aortic valve replacement in patients with intermediate levels of surgical risk during the last decade and many studies are currently being conducted to evaluate the effectiveness of transcatheter aortic valve implantation in patients with low surgical risk. In addition, there is a promising, but preliminary, data on the efficacy of treatment of patients with pure aortic regurgitation, as well as patients with bicuspid aortic valve disease. In this article, we aimed to summarize the indications of the developing transcatheter aortic valve implantation procedure and to evaluate the effectiveness, usefulness, inadequate situations and future perspectives of this procedure in the light of new studies and guidelines.

Keywords: Bicuspid aortic valve, Severe aortic stenosis, Transcatheter aortic valve implantation

*Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Adıyaman

Yazışma Adresi: Lütfü Aşkın, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Adıyaman. e posta: lutfuaskin23@gmail.com

Geliş Tarihi: 20.10.2017 Kabul Tarihi: 26.12.2017

Giriş

Aort stenozu (AS), Avrupa ve Kuzey Amerika’da cerrahi veya kateterle tedavi edilen en yaygın primer kapak hastalığıdır ve yaşlanan nüfus nedeniyle artan prevalansa sahiptir.¹ Ekokardiyografi, anahtar teşhis yöntemidir ve AS varlığını teyit eder; kapak kalsifikasyon derecesi, sol ventrikül fonksiyon ve duvar kalınlığını değerlendirir ve diğer ilişkili kapak hastalığı veya aortik patolojilerin varlığını saptar ve prognostik bilgi sağlar. Doppler ekokardiyografi, aort stenozunun şiddetini değerlendirmek için tercih edilen diğer bir yöntemdir.² 50 yıldan uzun süredir, aort kapak cerrahisi şiddetli semptomatik AS olan hastalar için sonuçların iyileştirilmesi ve yaşam süresinin uzatılması için standart tedavi haline gelmiştir.³

Biyoprostetik bir aort kapağının transkateter yerleştirilmesi alternatif bir çözüm olarak, 1990’lı yıllarda tasarlanıp, hayvanlarda geniş çapta testler yine bu yıllarda yapılmıştır. Son olarak Nisan 2002’de Cribier ve ark.⁴ tarafından insanlar üzerinde uygulanmaya başlanmıştır. Transkateter aort kapak implantasyonu (TAVİ), ciddi AS’li yaşlı hastalarda yüksek cerrahi risk nedeniyle son 15 yılda belirgin şekilde gelişme göstermiştir.⁵ Girişimsel yöntemin seçimini hastanın kardiyak ve komorbid durumlar, risk skorlamasına ilave olarak kalp ekibinin cerrahi risk kararı, klinik tecrübe ve TAVİ işleminin uygulanabilirliği belirler.¹

Transkateter aortik kapak implantasyonu

Transkateter aort kapak implantasyonu verileri, 75

yaş altı ve cerrahi olarak düşük riskli hastalar için halen çok sınırlıdır. TAVİ'nin sonuçlarını olumsuz etkileyen diğer nedenler, doğuştan çift küspitli aortik kapağa sahip genç hastaların anatomilerinin farklı oluşları (biküspid kapaklar genelde çalışma dışı bırakılmıştır) ve transkateter kalp kapaklarının (TKK) uzun süreli dayanıklılıklarını analiz eden çalışmaların eksikliğidir.¹

Artmış cerrahi riske sahip yaşlı hastalarda yapılan randomize kontrollü çalışmalardan (RKÇ) ve büyük kayıtlardan elde edilen veriler, TAVİ'nin yüksek riskli hastalarda medikal tedaviye kıyasla mortalite bakımından üstün olduğunu göstermektedir.⁶ TAVİ'nin yüksek riskli hastalarda cerrahiye kıyasla bir üstünlüğü veya zayıflığı da gösterilmemiştir.^{7,8} Orta riskli hastalarda transfemoral erişim kolaylıkla sağlanabiliyorsa cerrahinin TAVİ'ye bir üstünlüğü yoktur.⁹⁻¹³ Leon ve ark.⁶ yüksek risk nedeniyle cerrahi yapılamayan 294 semptomatik AS'li hasta için yapılan TAVİ işlemini ve tıbbi tedaviyi değerlendiren ilk RKÇ'yi yayımlamışlardır.

Prospektif, randomize, PARTNER 2A çalışmasında,⁸ torasik cerrahi cemiyeti skorlaması %4-8 (ortalama %5,8) olan ve cerrahi için orta riskli olan 2.032 AS'li hasta Sapien XT kapak (Edwards Lifesciences, USA) implantasyonu ve cerrahi aortik kapak replasmanı açısından karşılaştırıldı. Herhangi bir nedene bağlı ölüm oranı veya 2 yıllık izlemde inmenin önleme oranı (birincil sonuç) TAVİ ve cerrahi arasında benzerdi ve 2 yıllık sağkalım eğrisi altında kalan vaka oranı, TAVİ ve cerrahi arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (sırasıyla %16,7 ve %18,0). Bununla birlikte, TAVİ uygulanan hastaların %76'sında tüm nedenlere bağlı ölüm ve inme oranları, cerrahiye göre %21 daha düşük gözlendi ($p=0,05$). Hemodinamik açıdan aort kapak alanlarında önemli derecede artış olup, transaortik gradiyent her iki girişimle de belirgin derecede azalma göstermiştir. Sol ventrikül fonksiyonunda da belirgin iyileşmeler gözlenmiştir.⁸ Bununla birlikte, TAVİ sonrası aortik kapak alanında ve herhangi bir zaman dilimindeki gradiyentte meydana gelen düzelmeler, cerrahiye kıyasla daha anlamlı idi. Bunun yanında, TAVİ uygulanan hastalarda orta veya ileri paravalvüler kaçak oranları daha yüksek izlenmiştir.⁸

Üçüncü jenerasyon Sapien 3 TKK'leri (Edwards Lifesciences, USA) inceleyen diğer bir analizde, SAPIEN 3 TKK tercih edilen orta riskli olan 1.077 hasta ile PARTNER 2A çalışmasındaki cerrahi kohortu karşılaştırılmıştır.¹¹ Bu veriler, FDA'nın Sapien 3 TKK'yi, orta riskli olan AS'li hastaların tedavi edilmesi için onaylamasına ne-

den olmuştur. Prospektif, randomize, SURTAVI çalışmasında, 1.746 orta riskli hasta grubu (tedavi amaçlı analiz popülasyonu; ortalama STS %4,5), kendiliğinden genişleyebilen bioprotez CoreValve veya Evolut R (Medtronic, ABD) TKK implantasyonu veya cerrahi işlemin etkinlik ve güvenilirliği açısından karşılaştırılmıştır.¹³ Bayezien analitik yaklaşımla (sırasıyla %12,6 ve %14,0) değerlendirildiğinde, iki yılda tüm nedenlere bağlı ölüm veya inme (primer son nokta) tahmini insidansı, TAVİ ve cerrahi için benzerdi. TAVİ uygulanan hastalarda, cerrahiye göre ortalama transaortik gradiyent daha düşüktü ve daha büyük aortik kapak alanlarına sahiplerdi. Bunun yanı sıra TAVİ işleminden sonra %26 oranında kalıcı pacemaker gereksinimi ve orta-ileri rezidüel paravalvüler kaçak izlenmiştir.¹³

Birlikte değerlendirildiğinde, noninferiorite dizayna sahip bu iki önemli randomize çalışma, operatif ölüm riski orta olan şiddetli AS'li hastalar için TAVİ'nin güvenirliliğini ve etkinliğini ikna edici bir şekilde özetlemektedir. Dahası, transfemoral TAVİ yaklaşımı bu hastalarda cerrahi ile kıyaslandığında potansiyel olarak küçük bir sağkalım oranına sahip olsa da, cerrahiye alternatif TAVİ'ye özgü advers olay paterni farklıdır. Cerrahi tercih edilen hastalarda majör ve / veya yaşamı tehdit edici kanama, atriyal fibrilasyon, akut böbrek hasarı, yüksek transvalvüler gradiyent ölçümü, daha uzun iyileşme süresi ve daha küçük kapak orifis alanı daha sık görülürken, TAVİ'de daha yüksek kalıcı pacemaker ihtiyacı, paravalvüler kaçak ve vasküler komplikasyon oranı (vasküler girişime bağlı) görülür.⁵

Son yıllarda, orta cerrahi riskli AS hastalarında TAVİ ile ilgili birçok randomize klinik çalışma tamamlanmış iken, düşük cerrahi riskli AS'li hastalarda (STS skor <%4) TAVİ'nin etkinliğini değerlendirmek için çalışmalar halen sürmektedir. İskandinav araştırmacıların yapmış olduğu NOTION çalışmasında, AS'li (70 yaşın üzeri) hastalar, TAVİ (kendiliğinden genişleyen CoreValve TKK) veya cerrahi uygulanan olmak üzere iki gruba randomize edilmiştir ve düşük riskli cerrahi hastalarda TAVİ'nin etkinliği vurgulanmıştır.⁹ NOTION çalışmasına kayıtlı hastaların çoğunluğunda (>%80) STS skoru $\leq$ %3 olup, düşük cerrahi riske sahiptir. Çalışma popülasyonunun yaş ortalaması ise 79'dur. Birinci yıldaki tüm nedenlere bağlı ölüm, non-fatal miyokard enfarktüsü veya inmenin birincil bileşik sonlanım noktalarında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (TAVİ %13,1, cerrahi %16,3; $p=0,43$).⁹ Özellikle, TAVİ'nin cerrahiye kıyasla % 38 oranında ka-

lıcı kalp pili ihtiyacı ve işlem sonrası aort yetersizliği gelişme oranı anlamlı derecede çalışmada yüksek gözlenmiştir. TAVİ'nin cerrahiye üstünlüğünü göstermek amacıyla tasarlanmış bir çalışma olmasına rağmen, NOTION çalışması bu konuda yeterli veri sağlamamıştır. Bununla birlikte, düşük cerrahi riskli hastalarda TAVİ uygulamasını değerlendirmek için birçok klinik araştırmaların planlanmasından sonra 2015 yılında yayınlanan NOTION çalışmasının bulguları gelecek için umut vaat etmektedir.

Devam eden randomize klinik çalışmalar

Transkateter aort kapak implantasyonu (balonla genişleyebilir SAPIEN 3 TTK) ile cerrahiye kıyaslamak için yapılan ve 1.328 hasta alınması planlanan PARTNER 3 randomize klinik çalışması (noninferiority dizayn) halen devam etmektedir.¹⁴ Bu çalışmanın birincil sonlanım noktaları; ölüm, inme ya da bir yıl içinde kardiyak nedenlere bağlı rehospitalizasyon şeklindedir. Bununla birlikte, Evolut R düşük risk (noninferiority dizayn) çalışmasında, TAVİ yapılan (Evolut R, kendiliğinden genişleyebilir TTK) hastalarda iki yıl sonraki klinik sonuçlar (tüm nedenlere bağlı ölüm veya inme) gözlemlenecektir.¹⁵ NOTION 2 çalışması TAVİ (CE markalı TTK ile) uygulanması planlanan 992 hastayı kapsıyor olup, bu çalışma da non-inferiority dizayna sahiptir. NOTION 2 çalışmasının primer sonlanım noktaları iki yıllık izlem süresinde; ölüm, miyokard enfarktüsü veya inmedir.¹⁶ Bu üç randomize çalışmadan elde edilen bir ve iki yıllık klinik sonuçlar, TAVİ'nin endikasyonunun genişlemesinde önemli bir adım olacak ve ciddi AS'li düşük cerrahi riskli popülasyonda da endikasyon hakkında nihai kararı belirleyecektir.

Bununla birlikte, bu TTK'lerin uzun süreli dayanıklılığı, daha genç yaştaki hastalarda TAVİ kullanımının uygun bir seçenek olup olmamasının kararını belirleyecektir. Ayrıca cerrahi risk geleneksel olarak, düşük-orta risk popülasyonlarında STS skoruna (80 yaşın üzerindeki çok yaşlı hastanın dahil edilmesi ile sonuçlanır) göre tahmin edilmesine rağmen, yaşla ilişkili bir kesimin dahil edilmesi (genç hastalar, NOTION tasarımında olduğu gibi), TAVİ'nin gerçek faydalarını anlamak açısından önemlidir.⁵

Erken TAVR çalışması, ileri asemptomatik AS'li 1.109 hastayı TAVİ (Sapien 3 TTK ile) uygulanan ya da medikal takip edilen olmak üzere randomize iki gruba ayırmıştır.¹⁷ Erken TAVR çalışması, tüm nedenlere bağlı ölüm, inme ve planlanmamış kardiyak nedenlere bağlı hospitalizasyon için karma hiyerarşik olmayan bir son-

lanım noktasına sahiptir. TAVR UNLOAD çalışması, kalp yetmezliği olan orta derecece AS'li hastalarda (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) >%20, <%50; ortalama transaortik gradient $\geq$ 20 mmHg dinlenme ve <40 mmHg dobutamin stres ekokardiyografi ile birlikte) optimal tedaviyle birlikte TAVİ uygulamasının yalnızca optimal tedaviye karşı güvenilirliğini ve etkinliğini belirlemek için tasarlanmıştır.¹⁸ Birincil sonlanım noktası; tüm nedenlere bağlı ölüm, kalp yetmezliği ve inmeye bağlı hastaneye yatış veya 1 yıllık Kansas Kardiyomiyo-pati Anket Değişim Skorudur (başlangıç değerine göre). Bu iki çalışma, AS'li hastalarda TAVİ'nin faydasını anlamamıza katkı sağlayacaktır.

Uzun dönem dayanıklılık

Transkateter aort kapak implantasyonunun genç hastalar için genel bir tedavi seçeneği haline gelmesi durumunda, uzun vadede (10-15 yıl) TTK dayanıklılığı, cevapsız fakat önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. İdeal olarak kapak dayanıklılığının tanımı ve değerlendirilmesi ekokardiyografik parametrelere değil aynı zamanda hastanın semptomlarına ve redo işleme göre değerlendirilmeli ve cerrahi ile TTK'ler arasındaki harmonize olan dayanıklılık tanımlamaları ile yapılmalıdır. Eski nesil balonlarla genişleyebilen kapakların orta dönem ekokardiyografik iyileşmeleri hakkında bazı şüpheler olmasına rağmen, bağımsız bir ekokardiyografik merkezi laboratuvar içeren resmi bir çalışma olan PARTNER 1 çalışması, TAVİ'nin cerrahi ile kıyaslandığında beş yıl sonra TTK yapısında anormal bir bozulma oluştuğunu ortaya koymuştur.¹⁹ Dahası bu TTK'ların cerrahi olarak implante edilmiş aort kapakları ile dayanıklılığındaki eşdeğerlik, PARTNER 1 çalışmasından elde edilen bir başka analizle de doğrulanmıştır.²⁰ TTK dayanıklılığını ve genç hastalardaki sonuçlarını saptamak için uzun vadeli (muhtemelen 10-15 yıl) takip verileri gereklidir.

Prosedürel inme insidansı

Transkateter aort kapak implantasyonu uygulanan hastalarda işleme bağlı inme oranları azalmış olsa da, inme halen TAVİ'de potansiyel bir komplikasyon olmaya devam etmektedir. Buna rağmen emboli koruma cihazları halen değerlendirme aşamasında olup,^{21,22} yaklaşık olarak %3,5-5,5 arasında seyreden işlem sırasında veya erken (30 günlük) dönem komplikasyonu azaltmak için çok yönlü inme önleme yaklaşımları için bu cihazlar gerekli olabilir.²³

Aort yetersizliği

Geçmişte TAVİ prosedürü, nativ aort yetersizliği olan

hastalarda, çoğunlukla kapak embolizasyonu ve para-valvüler kaçak riskinin artması nedeniyle kontrendike idi. Buna ek olarak, nativ kapak aort yetersizliği olan hastalar, aort dilatasyonu nedeniyle geleneksel olarak TTK sabitleme ve stabilitesini sağlayan aortik halka şeklindeki kalsifikasyona sahip değillerdir. Günümüzde TTK'ler kalsifiye olmamış ve dilate aortalar için tasarlanmamıştır. Bu zorluklara rağmen, nativ AS'de TAVİ'nin artan başarısı, sıklıkla cerrahinin riskli olduğu, daha etkin bir tedaviye ihtiyaç duyan düşük SVEF'li ciddi aort yetersizliği olan hastalar için umut vericidir.²⁴ 2013'te yayımlanan 14 merkezin katkısıyla yapılmış olan retrospektif bir analiz, yüksek cerrahi risk profiline sahip ortalama %10,2 STS skoru olan nativ aortik yetersizliğe sahip 43 hastayı kapsamakta ve bu hastalarda ilk nesil kendinden genişleyebilir TTK'lar (CoreValve) kullanılmıştır.²⁵ Bu analizde hiçbir hastada eko-kardiyografik (Eko) görüntülemeye AS gözlenmezken, Eko'ya da BT görüntüleme ile kanıtlanan % 40 oranında aort kapak kalsifikasyonu gözlenmiştir. TAVİ işlemi hastaların %98'inde başarılı olup, sekiz hastada (%19) rezidüel aort yetersizliği nedeniyle işlem sırasında ikinci bir TTK'ye ihtiyaç duyulmuştur.

İlginç olarak, bu sekiz hastada valvüler kalsifikasyon yoktu. Bu durum akım boyutlu TTK'ler ile yeterli radyal traksiyonu ve cihaz konumlandırmasını muhafaza etmek için bir kalsifik bir tutucu varlığının önemini ortaya koydu. Bu ilk zorluklara rağmen, hastaların % 79'unda TAVİ'den sonra aort yetersizliği ≤ 1 olup, 30 günlük inme ve ölüm oranları sırasıyla %4,7 ve %9,3 olarak gözlemlendi.²⁵ Diğer bir çalışmada, yeni nesil SAPIEN 3 TTK'lar, kapak kalsifikasyonu olmayan nativ ileri aort yetersizlikli üç hastaya başarılı bir şekilde uygulanmıştır.²⁶ 146 TAVİ hastasını kapsayan ve 18 merkezli diğer bir geniş çaplı çalışmada 78 non-kalsifiye ileri aort yetersizlikli hasta ile 68 ileri aort yetersizliğine bağlı cerrahi kapak disfonksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.²⁷ Nativ aort yetersizliği olan hastalardaki bulgular önceki analizdeki bulgulara benzerlik göstermiştir.²⁵

Cihaz başarısı ve klinik etkinlik eski nesil TTK'lara kıyasla yeni nesil TTK'ların kullanımını önemli ölçüde geliştirmiştir (sırasıyla %54'e karşı %85 ve %46'ya karşı %75).²⁷ On üç TAVİ çalışmasından nativ aort yetersizlikli toplam 237 hastayı kapsayan 2016'da yayımlanmış sistematik bir derlemede, hastaların çoğunda (%79) kendiliğinden genişleyebilir protezler (çoğunlukla Core Valve sistemi) kullanıldığı rapor edilmiştir.²⁸ Cihaz başa-

rı oranı çalışmalarda %74 - %100 arasında değişkenlik göstermiştir. İkinci kapak gereksinimi hastalarda %7 oranında ve orta-şiddetli rezidüel aort yetersizliği ise %9 oranında görülmüştür (%0-28). Ek olarak, inme oranı son derece düşük (%0) olup, 30 günlük mortalite oranı ise %7 (%3-13) oranında görülmüştür.

Özetle, birkaç küçük çalışma TAVİ'nin nativ kalsifiye olmamış aort yetersizliğinde de kullanılabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, kalsifiye olmamış aort yetersizlikli hastalarda işlem başarı oranı AS'li hastalara kıyasla ikinci kapak gerektiren kapak malpozisyonu, emboli ihtimali artışı veya rezidüel aort yetersizliği nedeniyle daha düşüktür. Yeni nesil TTK'ların kullanımı ile sonuçlar daha iyi olmasına rağmen, AS'li hastalarda TAVİ'ye benzer prosedürel güvenlik ve başarı oranları elde etmek için aort yetersizliğinde de özellikli cihazlara ihtiyaç duyulmaktadır. Diğer cihazlar arasında, Jena Valve cihazlar ile elde edilen ön sonuçlar bu yönde fikir sağlamaktadır.

Transkateter aort kapak implantasyonuna özgü risk skorlaması

Cihazların yenilenmesi, güvenlik, etkinlik ve prosedür optimizasyonu TAVİ uygulamalarında yoğun ilgi görmüştür; bununla birlikte operatörlerin önemli bir kısmı TAVİ sonrası tatmin edici bir sonuç alamamaktadır. Bu nedenle, TAVİ işleminden sonuç alınamama, TAVİ endikasyonlarını genişletmek için hasta seçerken göz önünde bulundurulması gereken önemli bir sonlanma noktasıdır. Cerrahi ile ilgili prosedürel riski (STS skoru ve EuroSCORE) değerlendirmek için geleneksel skorlamalar, TAVİ ile ilgili belirsizliğin doğru bir şekilde predikte edilmesinde yetersiz kalmaktadır. TAVİ'ye özgü yeni risk skorları muhtemelen bu belirsizlikleri azaltacak ve fonksiyonel ölçümler optimal düzeyde hasta seçimi sağlayıp hayat kalitesini arttıracaktır.²⁹

Sonuç

Transkateter aort kapak implantasyonunun 2002'de piyasaya sürülmesi AS'nin yönetimini temelde değiştirmiştir. Mevcut kapakların sürekli geliştirilmesi ve yeni cihazların üretilmesi bu alanın sürekli gelişmesine olanak sağlamıştır. Dahası, sonuçların gelişmesi ve kapakların dayanıklılığının ispat edilmesine bağlı olarak, bu teknolojinin düşük riskli hastalara olduğu kadar, aort yetersizliği olan hastalar da dahil olmak üzere farklı kapak patolojileri olanlara da uygulanması beklenmektedir. TAVİ'nin geleceği umut vericidir ve yakın zamanda ya-

pılacak yeni çalışmaların var olan boşlukları doldurması ve kapak uygulanması ile ilgili potansiyel komplikasyonları azaltarak işlemin güvenlik ve etkinliğinin artma-

sına yardımcı olması beklenmektedir. TAVİ işleminin aort kapak hastalıkları için yaşamsal ve değişmeyen bir seçenek haline gelmesi beklenmektedir.

Kaynaklar

1. Baumgartner H. Falk V. Bax JJ. et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38(36):2739-91.
2. Baumgartner HC. Hung J Co-Chair. Bermejo J. Focus update on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:254-75.
3. Brown JM. O'Brien SM. Wu C. Sikora JA. Griffith BP. Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137(1):82-90.
4. Cribier A. Eltchaninoff H. Bash A. et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis. *Circulation* 2002;106(24):3006-8.
5. Puri R. Chamandi C. Rodriguez-Gabella T. Rodés-Cabau J. Future of transcatheter aortic valve implantation-evolving clinical indications. *Nat Rev Cardiol* 2018;15(1):57-65.
6. Leon MB. Smith CR. Mack M. et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363(17):1597-1607.
7. Deeb GM. Reardon MJ. Chetcuti S. et al. 3-year outcomes in high-risk patients who underwent surgical or transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(22):2565-74.
8. Adams DH. Popma JJ. Reardon MJ. et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370 (19):1790-98.
9. Thyregod HG. Steinbrüchel DA. Ihlemann N. et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the all-comers NOTION randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(20):2184-94.
10. Leon MB. Smith CR. Mack MJ. et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016;374(16):1609-20.
11. Thourani VH. Kodali S. Makkar RR. et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *The Lancet* 2016;387 (10034):2218-25.
12. Siontis GC. Praz F. Pilgrim T. et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016;37(47):3503-12.
13. Reardon MJ. Van Mieghem NM Popma JJ. et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2017;376(14):1321-31.
14. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02675114> (2017).
15. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02701283> (2017).
16. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02825134> (2017).
17. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03042104> (2017).
18. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02661451> (2017).
19. Daubert MA. Weissman NJ. Hahn RT. et al. Long-term valve performance of TAVR and SAVR: a report from the PARTNER I trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10(1):15-25.
20. Mack MJ. Leon MB. Smith CR. et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385 (9986):2477-84.
21. Kapadia SR. Kodali S. Makkar R. et al. Protection against cerebral embolism during transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(4):367-77.
22. Abdul-Jawad Altisent O. Puri R. Rodés-Cabau J. Embolic protection devices during TAVI: current evidence and uncertainties. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016;69(10):962-72.
23. Auffret V. Regueiro A. Del Trigo M. et al. Predictors of early cerebrovascular events in patients with aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(7): 673-84.
24. Iung B. Baron G. Butchart EG. et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24(13):1231-43.
25. Roy DA. Schaefer U. Guetta V. et al. Transcatheter aortic valve implantation for pure severe native aortic valve regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(15):1577-84.
26. Urena M. Himbert D. Ohlmann P. et al. Transcatheter aortic valve replacement to treat pure aortic regurgitation on noncalcified native valves. *J Am Coll Cardiol* 2016;68

- (15)1705-6
27. Sawaya FJ. Deutsch MA. Seiffert M. et al. Safety and efficacy of transcatheter aortic valve replacement in the treatment of pure aortic regurgitation in native valves and failing surgical bioprostheses: results from an international registry study. JACC Cardiovasc Interv 2017;10(10):1048-56.
28. Franzone A. Piccolo R. Siontis GC. et al. Transcatheter aortic valve replacement for the treatment of pure native aortic valve regurgitation: a systematic review. JACC Cardiovasc Interv 2016;9(22):2308-17.
29. Puri R. Iung B. Cohen DJ. Rodés-Cabau J. TAVI or No TAVI: identifying patients unlikely to benefit from transcatheter aortic valve implantation. Eur Heart J 2016;37(28):2217-25.
-